

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 777 283

⑫ N° d'enregistrement national : 98 04559

⑮ Int Cl⁶ : C 07 K 14/605, A 61 K 38/26

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 10.04.98.

⑬ Priorité :

⑰ Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

⑭ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 15.10.99 Bulletin 99/41.

⑯ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑰ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑱ Inventeur(s) : CALAS BERNARD, GRASSY
GERARD, CHAVANIEU ALAIN, SARRAUSTE DE
MENTHIERE CYRIL, RENARD PIERRE, PFEIFFER
BRUNO et MANECHEZ DOMINIQUE.

⑲ Titulaire(s) :

⑳ Mandataire(s) :

⑮ NOUVEAUX COMPOSES PEPTIDIQUES ANALOGUES DU GLUCAGON-PEPTIDE- 1 (7-37), LEUR PROCEDE
DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

⑮ Composés peptidiques de formule (I):
Z₁ - X₁ - X₂ - X₃ - Gly - Thr - Ser - X₄ - X₅ Ser - X₆ - X₇ -
X₈ - Glu - Gly - Gln - Ala - X₉ - Lys - X₁₀ - X₁₁ - X₁₂ - Ala -
X₁₃ - X₁₄ - Val - Lys - Gly - X₁₅ - Gly - Z₂
dans laquelle:

. Z₁, substituant du groupement aminé terminal, repré-
sente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, acy-
le, ou bien un groupement arylcarbonyle,
hétéroarylcabonyle, arylalkylcarbonyle, hétéroarylcabony-
le, aryloxycarbonyle, arylalkyloxycarbonyle, alkyloxycarbo-
nyle, tous éventuellement substitués,

. Z₂, substituant du groupement carbonyle terminal, re-
présente un groupement hydroxy, alkoxy, amino éventuelle-
ment substitué,

. X₁ à X₁₄ représentent chacun un résidu d'acide aminé
de configuration D ou L tel que défini dans la description,

. X₁₅ représente une liaison ou un résidu Arginine (Arg),
Médicaments.

FR 2 777 283 - A1



La présente invention concerne de nouveaux composés peptidiques analogues du Glucagon-Like-Peptide-1 (7-37), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Les Glucagon-Like-Peptides-1 (7-37) et (7-36) NH₂ ('GLP-1) sont des peptides d'origine intestinale, fortement impliqués dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. Ces peptides sont les principaux médiateurs de l'axe entéro-insulaire et agissent en se fixant à des récepteurs spécifiques.

10 Le 'GLP-1 agit de manière prépondérante au niveau pancréatique en exerçant un effet puissant de stimulation de l'insulino-sécrétion par les cellules β , de manière glucose dépendante (S. Mojsov et al., J. Clin. Invest., 1987, 79, 619 ; et J.J. Holst, F.E.B.S. Letters, 1987, 211, 169). Cette stimulation s'accompagne d'une stimulation de la libération de somatostatine et d'une inhibition de la libération de glucagon.

15 Parallèlement à ces effets pancréatiques, le 'GLP-1 a pour effet de ralentir la vidange gastrique, de diminuer les sécrétions acides et de stimuler l'utilisation périphérique du glucose au niveau musculaire, hépatique, et adipocytaire (M.L. Villanueva et al., Diabetologia, 1994, 37, 1163 ; D.J. Drucker, Diabetes, 1998, 47, 159).

Des études récentes ont également montré que le 'GLP-1 pouvait avoir une influence sur le comportement alimentaire en inhibant la prise de nourriture et de boisson, par action sur les centres de la satiété (M.D. Turton et al., Nature, 1996, 379, 69).

20 Le 'GLP-1 possède donc de multiples applications thérapeutiques potentielles, en particulier dans le traitement du diabète de type II, non insulino-dépendant, de l'obésité, et dans certains cas de diabète de type I.

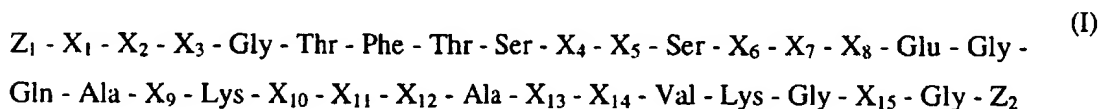
25 Toutefois, comme beaucoup de peptides hormonaux, il possède une demi-vie plasmatique assez courte, inférieure à 2 minutes (T.J. Kieffer et al., Endocrinoly, 1995, 136, 3585), ce qui limite son utilisation.

30 L'utilisation du peptide naturel GLP₁ (7-37) pour ses propriétés insulino-tropiques a été largement décrite, que ce soit pour le peptide naturel GLP₁ (7-37) ou GLP₁ (7-36) NH₂ seul, sous forme de sels, esters ou amides (US 5616492, WO 8706941, WO 9011296), associé à des phospholipides (WO 9318785) ou associé à d'autres substances hypoglycémiantes (WO 9318786). Des analogues modifiés en quelques positions de la séquence naturelle ont également été étudiés (EP 733644, EP 708179, EP 658568, WO 9111457) dans le but de concevoir des dérivés aussi puissants que le GLP₁ (7-37) et mieux absorbés.

Les composés de la présente invention possèdent une structure originale dérivant de celle du 'GLP-1 par modifications de plusieurs résidus et/ou par suppression de l'arginine en position 36. Outre le fait qu'ils soient nouveaux, ces composés possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, dues à leur caractère agoniste pour les récepteurs au 'GLP-1. Les modifications

5 apportées présentent de plus l'avantage d'augmenter considérablement la stabilité métabolique des composés de l'invention leur conférant ainsi une durée d'action supérieure au peptide naturel. Ces propriétés rendent ces dérivés particulièrement intéressant pour le traitement des pathologies liées au 'GLP-1, notamment dans le traitement du diabète de type II non insulino-dépendant, de l'obésité, et dans certains cas de diabète de type I.

10 La présente invention concerne les composés peptidiques de formule générale (I) :



dans laquelle :

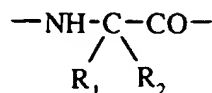
15 Z₁, substituant du groupement aminé terminal du peptide de formule (I), représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement arylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylcarbonyle éventuellement substitué, arylalkylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylalkylcarbonyle éventuellement substitué, aryloxycarbonyle éventuellement substitué, arylalkyloxycarbonyle éventuellement substitué, ou alkyloxycarbonyle éventuellement substitué.

20 Z₂, substituant du groupement carbonyle terminal du peptide de formule (I), représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, arylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylcarbonyle éventuellement substitué, arylalkylcarbonyle

25 éventuellement substitué, hétéroarylalkylcarbonyle éventuellement substitué, ou par deux groupements formant avec l'atome d'azote un cycle saturé de 5 à 7 chaînons).

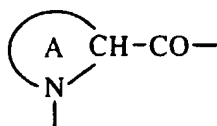
X_1 à X_{14} représentent chacun indépendamment :

- un résidu d'acide aminé naturel ou non naturel de configuration D ou L de formule :



dans laquelle :

- 5 — R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aminoalkyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux groupements alkyle, phényle, benzyle, cycloalkyle, aryloxy-carbonyl éventuellement substitué, arylalkyloxy-carbonyl éventuellement substitué, alkyloxy-carbonyl éventuellement substitué), thioalkyle (éventuellement substitué sur l'atome de soufre par un groupement alkyle, phényle, benzyle, cycloalkyle),
- 10 hydroxyalkyle (éventuellement substitué sur l'atome d'oxygène par un groupement alkyle, phényle, benzyle, cycloalkyle), carboxyalkyle, carbamoylalkyle, guanidinoalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle fusionné éventuellement substitué, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué,
- 15 hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, imidazolyle, imidazolylalkyle,
- ou bien R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un groupement cycloalkyle ou cycloalkyle fusionné,
- 20 • ou un résidu d'acide aminé cyclique naturel ou non naturel de configuration D ou L, de formule :



dans laquelle A forme avec les atomes d'azote et de carbone auxquels il est relié un groupement mono ou bicyclique de 5 à 11 chaînons saturé, partiellement insaturé ou insaturé, éventuellement substitué,

- 25 • ou un résidu de l'acide 3-amino-3-(2-furyl)propanoïque,

X₁₅, représente une liaison ou un résidu arginine (Arg),

leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
à la condition que :

X₁₅ représente une liaison lorsque :

- 5 X₁ est un résidu de configuration L ou D choisi parmi tyrosine (Tyr), arginine (Arg), phénylalanine (Phe), ornithine (Orn), methionine (Met), proline (Pro), leucine (Leu), valine (Val), isoleucine (Ile), alanine (Ala), acide aspartique (Asp), acide glutamique (Glu), asparagine (Asn), glutamine (Gln), histidine (His),

et/ou

- 10 X₂ représente un résidu de configuration L ou D choisi parmi serine (Ser), glycine (Gly), cystéine (Cys), sarcosine (Sar), alanine (Ala), proline (Pro), valine (Val), leucine (Leu), isoleucine (Ile), threonine (Thr),

et/ou

- 15 X₃ représente un résidu d'acide aminé de configuration L ou D choisi parmi glutamine (Gln), acide aspartique (Asp), thréonine (Thr), asparagine (Asn), acide glutamique (Glu),

et/ou

X₅ représente un résidu tyrosine (Tyr).

et/ou

X₆ représente un résidu lysine (Lys).

- 20 et/ou

X_{10} représente un résidu d'acide aminé choisi parmi glutamine (Gln), alanine (Ala), thréonine (Thr), sérine (Ser), glycine (Gly).

et/ou

5 X_{13} représente un résidu d'acide aminé choisi parmi phénylalanine (Phe), valine (Val), leucine (Leu), isoleucine (Ile), alanine (Ala), tyrosine (Tyr).

étant entendu que :

- les résidus X_1 à X_{15} ne peuvent être choisis de telle façon que le peptide obtenu soit identique au peptide naturel,
- le terme alkyle désigne une chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbones,
- 10 - le terme cycloalkyle représente un groupement cyclique carboné, saturé de 3 à 8 chaînons.
- l'expression "cycloalkyle fusionné" désigne un groupement bicyclique de 8 à 11 chaînons, composé d'un cycle saturé carboné fusionné avec un cycle saturé ou insaturé comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre, par exemple un groupement indane, tétrahydronaphtalène ou tétrahydroquinoléine,
- 15 - le terme aryle représente un groupement phényle, naphtyle ou biphényle.
- le terme hétéroaryle représente un groupement mono ou bicyclique de 5 à 11 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre, par exemple un groupement furyle, pyridyle, thiényle ou indolye,
- le terme arylcarbonyle représente un groupement R_a -CO-, le terme arylalkylcarbonyle
- 20 représente un groupement R_a - R_b -CO-, le terme hétéroarylcarbonyle représente un groupement R_c -CO-, et le terme hétéroarylalkylcarbonyle représente un groupement R_c - R_b -CO-, le terme aryloxy carbonyl représente un groupement R_a -O-CO-, le terme arylalkyloxy carbonyl représente un groupement R_a - R_b -O-CO- et le terme alkyloxy carbonyl représente un
- 25 groupement R_b -O-CO-, dans lesquels R_a représente un groupement aryle tel que défini précédemment, R_b un groupement alkyle tel que défini précédemment et R_c un groupement hétéroaryle tel que défini précédemment,
- le terme substitué affecté aux expressions précédemment définies, signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou groupement
- 30 alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, amino, cyano, nitro, perhalogénoalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

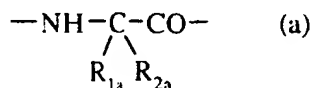
– chaque liaison peptidique $-\text{CO}-\text{NH}-$ peut être éventuellement remplacée par une liaison pseudopeptidique choisie parmi $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-$.

5 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

10 La présente invention concerne particulièrement les composés peptidiques de formule (I), pour lesquels les résidus X_1 à X_{14} sont choisis en fonction de la nature de leur chaîne latérale. Ces composés sont représentés par les dérivés de formule (I) pour lesquels les résidus X_1 à X_{14} pris
15 séparément, soit possèdent une chaîne latérale à caractère aromatique, soit possèdent une chaîne latérale à caractère aliphatique, soit une chaîne latérale capable d'établir des interactions de type liaison hydrogène, soit une chaîne latérale capable d'établir des interactions ioniques, soit une chaîne latérale de nature cyclique.

Les résidus d'acides aminés naturels ou non naturels, de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale à caractère aromatique sont représentés par la formule suivante :

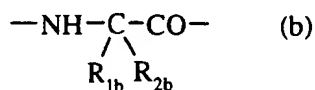


20 dans laquelle :

R_{1a} représente un atome d'hydrogène, et R_{2a} représente un groupement cycloalkyle fusionné avec un cycle insaturé tel que défini précédemment, et éventuellement substitué, ou un groupement aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, imidazolyle,
25 imidazolylalkyle.

5 parmi ces résidus possédant une chaîne latérale à caractère aromatique on peut citer plus spécifiquement les résidus phénylalanine (Phe), histidine (His), tyrosine (Tyr), tryptophane (Trp), homophénylalanine (Hof), halogénophénylalanine (par exemple 4-chlorophénylalanine (4-Cl-Phe)), dihalogénophénylalanine (par exemple 3,4-dichlorophénylalanine (3,4-di-Cl-Phe)), alkylphénylalanine (par exemple 4-méthylphénylalanine (4-Me-Phe)), nitrophénylalanine (par exemple 4-nitrophénylalanine (4-NO₂-Phe)), 3-pyridylalanine (3-Pya), 2-thiénylalanine (Tha), 2-furylalanine (Fua), 1-naphtylalanine (1-Nal), 2-naphtylalanine (2-Nal), phénylglycine (Phg), 3-nitrotyrosine (3-NO₂-Tyr).

10 • Les résidus d'acides aminés naturels ou non naturels, de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale à caractère aliphatique sont représentés par la formule suivante :

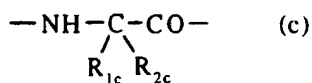


dans laquelle :

R_{1b} représente un atome d'hydrogène, et R_{2b} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl, cycloalkyle.

15 parmi ces résidus on peut citer plus spécifiquement les résidus glycine (Gly), alanine (Ala), valine (Val), leucine (Leu), isoleucine (Ile), acide 2-aminobutyrique (Abu), 2-aminoisobutyrique (Aib), β-cyclohexylalanine (Cha), homoleucine (Hol), norleucine (Nle), norvaline (Nva), leucine (Tle).

20 • Les résidus d'acides aminés naturels ou non naturels, de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale capable d'établir des interactions de type liaison hydrogène sont représentés par la formule :



dans laquelle :

5 R_{1c} représente un atome d'hydrogène, et R_{2c} représente un groupement aminoalkyle (éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle, phényle, benzyle, ou cycloalkyle), thioalkyle (éventuellement substitué sur l'atome de soufre par un groupement alkyle, phényle, benzyle, ou cycloalkyle) hydroxylalkyle éventuellement substitué sur l'atome d'oxygène par un groupement alkyle, phényle, benzyle, cycloalkyle), carboxyalkyle, carbamoylalkyle, guanidinoalkyle.

10 parmi ces résidus on peut citer plus spécifiquement les résidus méthionine (Met), acide aspartique (Asp), acide glutamique (Glu), lysine (Lys), arginine (Arg), sérine (Ser), thréonine (Thr), cystéine (Cys), tyrosine (Tyr), asparagine (Asn), glutamine (Gln), tryptophane (Trp), acide diaminobutyrique (Dab), acide diaminopropionique (Dapa), ornithine (Orn), benzylcystéine (Bcy).

- Les résidus d'acides aminés naturels ou non naturels, de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale capable d'établir des interactions de type ionique sont représentés par la formule :



dans laquelle :

R_{1d} représente un atome d'hydrogène, et R_{2d} représente un groupement aminoalkyle, thioalkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, guanidinoalkyle, imidazolyle, imidazolylalkyle,

20 parmi ces résidus on peut citer plus spécifiquement les résidus acide aspartique (Asp), acide glutamique (Glu), lysine (Lys), arginine (Arg), histidine (His), sérine (Ser), thréonine (Thr), cystéine (Cys), tyrosine (Tyr), acide diaminoacétique (NH-Gly), acide diaminobutyrique (Dab), acide diaminopropionique (Dapa), ornithine (Orn).

- Les résidus d'acides aminés non naturels, de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale de nature cyclique sont représentés par la formule suivante :



dans laquelle :

R_{1e} et R_{2e} forment ensemble un cycloalkyle ou un cycloalkyle fusionné.

5 parmi ces résidus on peut citer plus spécifiquement les résidus acide 1-amino-1-cyclohexanecarboxylique (Acy), acide 2-aminoindane-2-carboxylique (Aic), acide 2-aminotétraline-2-carboxylique (Atc).

La présente invention concerne préférentiellement les composés peptidiques de formule (II) :

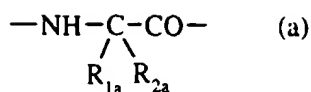
$Z_1 - X_1 - X_2 - X_3 - \text{Gly} - \text{Thr} - \text{Phe} - \text{Thr} - \text{Ser} - \text{Asp} - \text{Val} - \text{Ser} - \text{Ser} - \text{Tyr} - \text{Leu} -$
 $\text{Glu} - \text{Gly} - \text{Gln} - \text{Ala} - \text{Ala} - \text{Lys} - \text{Glu} - \text{Phe} - \text{Ile} - \text{Ala} - \text{Trp} - \text{Leu} - \text{Val} - \text{Lys} - \text{Gly} - \quad (\text{II})$
 $X_{15} - \text{Gly} - Z_2$

10 dans laquelle :

Z_1 , substituant du groupement aminé terminal du peptide de formule (I), représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, un groupement acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement arylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylcarbonyle éventuellement substitué, arylalkylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylalkylcarbonyle
 15 éventuellement substitué, aryloxycarbonyle éventuellement substitué, arylalkyloxycarbonyle éventuellement substitué, ou alkyloxycarbonyle éventuellement substitué.

Z_2 , substituant du groupement carbonyle terminal du peptide de formule (I), représente un groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou
 20 ramifié, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, arylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylcarbonyle éventuellement substitué, arylalkylcarbonyle éventuellement substitué, hétéroarylalkylcarbonyle éventuellement substitué, ou par deux groupements formant avec l'atome d'azote un cycle saturé de 5 à 7 chaînons).

X_1 , représente un résidu d'acide aminé naturel ou non naturel de configuration D ou L, possédant
 25 une chaîne latérale à caractère aromatique, représenté par la formule suivante :

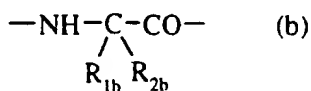


dans laquelle :

R_{1a} représente un atome d'hydrogène, et R_{2a} représente un groupement cycloalkyle fusionné avec un cycle insaturé tel que défini précédemment, et éventuellement substitué, ou un groupement aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

parmi ces résidus possédant une chaîne latérale à caractère aromatique on peut citer plus spécifiquement les résidus phénylalanine (Phe), histidine (His), tyrosine (Tyr), tryptophane (Trp), homophénylalanine (Hof), halogénophénylalanine (par exemple 4-chlorophénylalanine (4-Cl-Phe)), dihalogénophénylalanine (par exemple 3,4-dichlorophénylalanine (3,4-di-Cl-Phe)), alkylphénylalanine (par exemple 4-méthylphénylalanine (4-Me-Phe)), nitrophénylalanine (par exemple 4-nitrophénylalanine (4-NO₂-Phe)), 3-pyridylalanine (3-Pya), 2-thiénylalanine (Tha), 2-furylalanine (Fua), 1-naphtylalanine (1-Nal), 2-naphtylalanine (2-Nal), phénylglycine (Phg), 3-nitrotyrosine (3-NO₂-Tyr).

X_2 représente un résidu d'acide aminé naturel ou non naturel de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale à caractère aliphatique, représenté par la formule suivante :

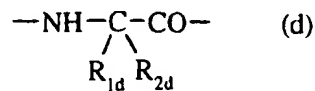


dans laquelle :

R_{1b} représente un atome d'hydrogène, et R_{2b} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl, cycloalkyle,

parmi ces résidus on peut citer plus spécifiquement les résidus glycine (Gly), alanine (Ala), valine (Val), leucine (Leu), isoleucine (Ile), acide 2-aminobutyrique (Abu), 2-aminoisobutyrique (Aib), β -cyclohexylalanine (Cha), homoleucine (Hol), norleucine (Nle), norvaline (Nva), leucine (Tle).

X₃, représente un résidu d'acide aminé naturel ou non naturel de configuration D ou L, possédant une chaîne latérale capable d'établir des interactions ioniques, représenté par la formule suivante :



5 dans laquelle :

R_{1d} représente un atome d'hydrogène, et R_{2d} représente un groupement aminoalkyle, thioalkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, guanidinoalkyle, imidazolyle, imidaolylalkyle,

10 parmi ces résidus on peut citer plus spécifiquement les résidus acide aspartique (Asp), acide glutamique (Glu), lysine (Lys), arginine (Arg), histidine (His), sérine (Ser), thréonine (Thr), cystéine (Cys), tyrosine (Tyr), acide diaminoacétique (NH-Gly), acide diaminobutyrique (Dab), acide diaminopropionique (Dapa), ornithine (Orn).

X₁₅, représente une liaison ou un résidu arginine,

étant entendu que les restrictions concernant les composés définis dans la formule (I) s'appliquent aux dérivés de formule (II).

15 Les numéros référencés de l'invention sont les numéros de dépôt de la demande de brevet.